

2. Methoden

2.1. Patienten

In die prospektive, randomisierte Doppelblind-Studie wurden 89 erwachsene Patienten eingeschlossen, die für eine elektive pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion vorgesehen waren.

Ausschlusskriterien waren eine dekompensierte Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) und Störungen des zentralen Nervensystems mit Gefahr der Aspiration, da durch diese Faktoren die enterale Ernährung nur eingeschränkt möglich ist.

Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt, und alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis vor Eintritt in die Studie.

Die Patienten wurden mittels kompletter Anamnese und vollständiger körperlicher Untersuchung, Laboruntersuchungen und krankheitsspezifischen weiteren Untersuchungen evaluiert.

Des Weiteren wurde der Body mass-Index zur Beurteilung des Ernährungszustandes ermittelt.

Dieser wird wie folgt errechnet: $BMI = \text{Körpergewicht [kg]} / \text{Körpergröße}^2 [\text{m}^2]$.

Die Einteilung erfolgte nach folgendem Schema:

BMI < 18,4	Untergewicht
BMI 18,5 – 24,9	Normalgewicht
BMI > 25	Übergewicht
BMI > 30	Adipositas

Zudem wurden alle Patienten nach der Klassifikation der American Society of Anaesthesiologists (ASA) wie folgt stratifiziert:

ASA 1: gesunder Patient

ASA 2: Patient mit leichter, kontrollierter, funktionell nicht limitierender systemischer Erkrankung

ASA 3: Patient mit schwerer oder schlecht kontrollierter, funktionell limitierender systemischer Erkrankung

ASA 4: Patient mit schwerer systemischer Erkrankung, die eine konstante Bedrohung für das Leben darstellt

Die Patienten wurden mittels eines versiegelten Umschlags für eine der beiden Studien-
gruppen randomisiert.

Vor der Pankreasresektion erhielten die Patienten beider Gruppen präoperativ vier Liter isoosmolarer Spüllösung zur Darmreinigung. Alle Patienten wurden intraoperativ mit einer Ernährungssonde (nasojejunale Sonde), die gezielt mit der Spitze distal der Pylorojejunostomie gelegt wurde, versorgt.

2.2. Operatives Vorgehen

Die pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion erfolgte durch Absetzen des Duodenums 2 cm distal des Pylorus mit kompletter Resektion des Duodenums, des Ductus choledochus, der Gallenblase, des Pankreaskopfes- und halses sowie des Processus uncinatus. Die Wiederherstellung der Passage erfolgte entweder durch eine Pankreatojejunostomie oder eine Pankreatogastrostomie, einer End-zu-Seit-Hepaticojejunostomie und einer End-zu-Seit Pylorojejunostomie nach Roux-Y (Abbildung 3). Alle Patienten erhielten präoperativ einen Periduralkatheter zur Schmerztherapie.

2.3. Studiendesign

Bereits eine Stunde nach der Operation wurde mit der enteralen Ernährung begonnen. Die Patienten erhielten eine ballaststoffarme Lösung: Stresson[®] (Pfrimmer Nutricia, Erlangen, Deutschland). Diese enthält 1250 kcal, 75 g Proteine, 145 g Kohlenhydrate und 42 g Lipide pro Liter. Die initiale Infusionsrate betrug 25 ml/h. Tolerierten die Patienten dies gut, wurde die Infusionsrate auf maximal 1 ml/kg Körpergewicht/Stunde ab dem ersten postoperativen Tag erhöht und für wenigstens acht Tage fortgesetzt. War der Kostaufbau bis zum achten postoperativen Tag nicht abgeschlossen, wurde mit der enteralen Ernährung über die Ernährungssonde fortgeföhren.

Ansonsten erfolgte der orale Kostaufbau ab dem zweiten postoperativen Tag.

Kristalloide Lösungen wurden nach klinischer Notwendigkeit infundiert.

Gruppe A: Es wurde eine neue spezielle Kombination aus Ballaststoffen und Probiotika (Synbiotic 2000[®] Mediapharm, Kågeröd, Schweden und Des Moines, Iowa, USA) zweimal täglich über die Ernährungssonde oder oral verabreicht. Alle verwendeten Bakterienstämme sind aufgeführt im Belgian Coordinated Collection of Microorganisms – BCCM – unter ihrer Depositionsnummer.

Jede Dosis enthält vier verschiedene Milchsäurebakterien:

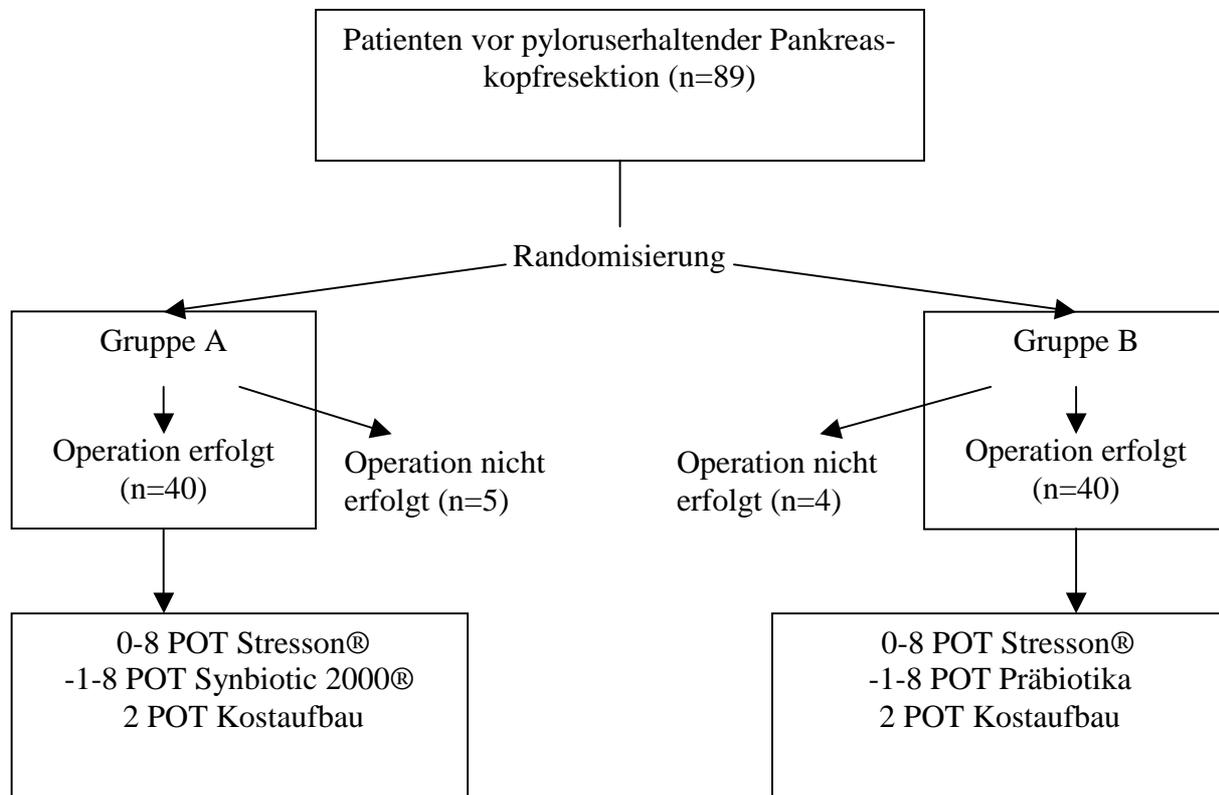
10^{10} *Paediococcus pentosaceus* 5-33:3 (Dep.Nr: LMG P-20608), *Lactobacillus paracasei* subspecies *paracasei* F19 (Dep.Nr: LMG P-17806), *Lactobacillus plantarum* 2362

(Dep.Nr: LMG P-20606) und *Leuconostoc mesenteroides* 77:1 (Dep.Nr: LMG P-20607)

und zusätzlich vier bioaktive Ballaststoffe: je 2,5 g Betaglucan, Inulin, Pectin und resistente Stärke, insgesamt 10 g pro Dosis oder 20 g pro Tag.

Die Behandlung begann einen Tag vor der Operation und wurde die ersten acht postoperativen Tage weitergeföhrt.

Gruppe B: Erhielt die identische Behandlung wie die Gruppe A, jedoch ohne die vier Probiotika, also lediglich die vier Ballaststoffe.



Flowchart 2: Studiendesign (POT=postoperativer Tag).

Das Aussehen und der Inhalt der Studienbeutel war für beide Gruppen identisch. Die einzige Person, die die Randomisierungs-codes kannte, war eine Studienschwester, die sonst nicht in die Studie und Patientenversorgung involviert war.

2.4. Regime der Antibiotikatherapie

Alle Patienten beider Gruppen erhielten eine einmalige intravenöse Prophylaxe mit Ceftriaxon (2 g) und Metronidazol (500 mg) 30 Minuten vor der Operation (single shot-Prophylaxe). Danach wurden Antibiotika nur im Falle einer gesicherten bakteriellen Infektion oder bei schweren Komplikationen verabreicht.

Bei dem Auftreten von bakteriellen Infektionen wurde zunächst kalkuliert antibiotisch behandelt, dann gezielt nach Kultivierung und Resistenzbestimmung der isolierten Bakterien. Zudem erhielten die Patienten Protonenpumpeninhibitoren (40 mg Pantozol) einmal täglich während der gesamten Studiendauer.

2.5. Analyisierte Parameter

Der primäre Studienendpunkt war das Auftreten einer postoperativen bakteriellen Infektionen während der ersten dreißig postoperativen Tage. Analysiert wurden Infektionsraten, Infektionsort, Schweregrad und Art der isolierten Erreger.

Des Weiteren wurden die gesamte Dauer des stationären Aufenthaltes und die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation sowie die der Antibiotikatherapie (ohne single shot-Prophylaxe) evaluiert. Außerdem wurden die Nebenwirkungen der Ernährung beziehungsweise der Prä- und Probiotika dokumentiert.

Die Länge des stationären Aufenthaltes wurde als Zeitraum vom Tag der Operation bis zur Entlassung definiert. Durch Zählen der Tage, an denen die jeweiligen Patienten Antibiotika erhielten, ermittelte man die Dauer der Antibiotikatherapie (ohne single shot-Prophylaxe).

Um intra- und postoperative Risikofaktoren für Infektionen vergleichen zu können, wurden eine Antibiotikabehandlung innerhalb eines Monat vor der Operation, Operationsdauer sowie Anzahl der transfundierten Blutprodukte (Erythrozytenkonzentrate, Humanalbumin und Plasmakonzentrate) während und nach der Operation notiert und analysiert.

Ebenso wurde mit nicht-infektiösen Komplikationen verfahren, wie Galle- und Pankreasfistel, Anastomoseninsuffizienz, Nachblutungen und Niereninsuffizienz.

Relaparotomien wurden gesondert vermerkt.

Laborparameter sind unmittelbar präoperativ, am ersten, vierten und achten postoperativen Tag untersucht und ausgewertet worden. Diese beinhalten Blutbild, klinische Chemie mit Leber- und Nierenwerten, Elektrolyte, Cholestaseparameter, Gerinnung und C-reaktives Protein.

2.6. Diagnose und Definition der Infektion

Es erfolgte zweimal täglich die Messung der Körpertemperatur.

Im Verdachtsfall einer bakteriellen Infektion wurden Mittelstrahl-Urin, Blut, Wundabstriche, Sputum und Sekret von intraabdominellen Drainagen entnommen und in Kultur gebracht.

Im Falle einer Relaparotomie wurden intraabdominelle Abstriche gewonnen. Die entsprechenden Proben züchtete man auf Agarplatten für aerobe und anaerobe Keime an (Blutagar, Mc Conkey Agar, Gentamycinagarplatten), wobei die Differenzierung der Bakterien nach klinischen Routinemethoden erfolgte. Der Nachweis von Milchsäurebakterien erfolgte gesondert.

Die Ergebnisse wurden den behandelnden Ärzten mitgeteilt, jedoch erhielten nur Patienten mit klinischen Infektionszeichen und positiven Kulturen eine antibiotische Behandlung.

Die Definition der bakteriellen Infektion beinhaltete Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$, erhöhtes C-reaktives Protein, infektionsspezifische Symptome und den Nachweis von Bakterien im Blut, Sputum, Urin, Wundsekret, Galle oder abdomineller Flüssigkeit.

Wundinfektion: Eiter in der Wunde und positive Bakterienkultur vom Wundabstrich

Pneumonie: Fieber, Husten, Dyspnoe, reduzierte arterielle Sauerstoffsättigung, typische Infiltrate in der Lunge im Röntgen-Thorax, ggf. positive Bakterienkultur von Sputum oder bronchoalveolärer Lavage

Peritonitis/Abszess: Fieber, intraabdomineller Eiter, positive Bakterienkultur von intra-abdomineller Flüssigkeit/Abstrich

Sepsis: Fieber, Hypotonie, SIRS und positive Blutkultur

Harnwegsinfektion: Dysurie, Polyurie, Leukozyturie und positive Urinkultur mit mehr als 10^5 Koloniebildenden Einheiten (KBE)/ml

Gelenksempyem: Schwellung, Eiter, positive Bakterienkultur vom Abstrich, Punktat

Cholangitis: Fieber, erhöhte Cholestaseparameter, sonografisch dilatierte Gallengänge

2.7. Statistische Analyse und Berechnung des Stichprobenumfangs

Die statistische Analyse wurde mit SPSS 10.0 (Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Für den Vergleich diskreter Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet und für nicht parametrische Analysen von kontinuierlich verteilten Variablen der Mann-Whitney-U-Test sowie der Kruskal-Wallis-Test. Als statistisch signifikant galt ein p-Wert < 0.05 .

Die Durchführung der Berechnung des Stichprobenumfangs übernahm das Institut für medizinische Biometrie an der Humboldt-Universität Berlin.

In Anlehnung an die Ergebnisse einer vorherigen Studie [⁵⁸] ging man davon aus, dass die Studiensubstanz die Infektionsrate von rund 50% (keine Probiotika) auf rund 15 % senken kann.

Daraus ergab der berechnete Stichprobenumfang: 35 Patienten für jede Gruppe mit einem α -Fehler von 25%, einer Power von 80 % und einer Ausschlußrate (drop-out rate) von 10%.